Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Schizosoma als Ausdruck tiefgreifender, mesenchymaler Entwicklungsstörung

Präparation eines Falles von Bauchspalte, kombiniert mit Chondrodystrophia hyperplastica und Osteogenesis imperfecta, sowie mit Pterygium colli und Hydrocephalus externus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Heinrich Zbinden

von Guggisberg (Bern)

Basel 1949

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. *A. Werthemann*.

Tag der Promotion: 9. Juli 1947.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderdruck aus „Acta Anatomica", Vol. VI, Fasc. 4

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

SCHIZOSOMA ALS AUSDRUCK TIEFGREIFENDER, MESENCHYMALER ENTWICKLUNGSSTÖRUNG

Präparation eines Falles von Bauchspalte, kombiniert mit Chondrodystrophia hyperplastica und Osteogenesis imperfecta, sowie mit Pterygium colli und Hydrocephalus externus

von HEINRICH ZBINDEN

Die Analyse eines durch die Vielzahl der Symptome bemerkenswerten Einzelfalles gestörter, intrauteriner Entwicklung ermöglicht vielleicht, durch das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Störungen einen neuen Anhaltspunkt für die Entstehung der einen Fehlleistung und anderseits einen neuen Hinweis für den möglichen Grad der Merkmalsausprägung, der „Expressivität", bei der Manifestierung einer bekannten Gen-Mutante zu gewinnen. Mit anderen Worten: es soll damit eine neue Beleuchtung des potentiellen Wirkungsfeldes einer teilweise faßbaren und bekannten Gen-Mutante erfolgen.

Auszug aus dem Sektionsbericht.

Es handelt sich um einen seit mindestens 20 Jahren in Formol aufbewahrten, weiblichen Foeten von einer Scheitel-Fersenlänge von 35,0 cm. Der frontooccipitale Schädelumfang mißt 36,5 cm. Die Schädelknochen sind weich, leicht eindrückbar. Die beiden Fontanellen sind deutlich abgrenzbar. In der Nackengegend, bis zur kleinen Fontanelle und beidseits bis zum hinteren Ansatz der Ohrmuschel, erweist sich die Haut als stark faltbar und sackartig vom Schädel abgehoben, so daß beim Betasten der Eindruck einer schwammartigen, weichen Masse entsteht. Die Nasenwurzel ist leicht eingezogen; die Nase selbst ist kurz und plump. Der große, hydrocephale Kopf scheint direkt dem Hals aufzusitzen.

Die Extremitäten sind kurz, plump und teilweise verkrümmt. Beidseits besteht Klumpfußstellung. In der Nabelgegend fällt das Vorliegen von Darmschlingen auf. Rechts von der Bruchpforte ist die Bauchwandung ersetzt durch eine membranartige, fast durchsichtige Haut, die sich scharfrandig von der normalen Haut absetzt und mit der Bruchpforte zusammen eine Fläche darstellt, die einem Rechteck von 3,5 cm Länge und 1,5 cm Breite gleichkommt. Kaudal

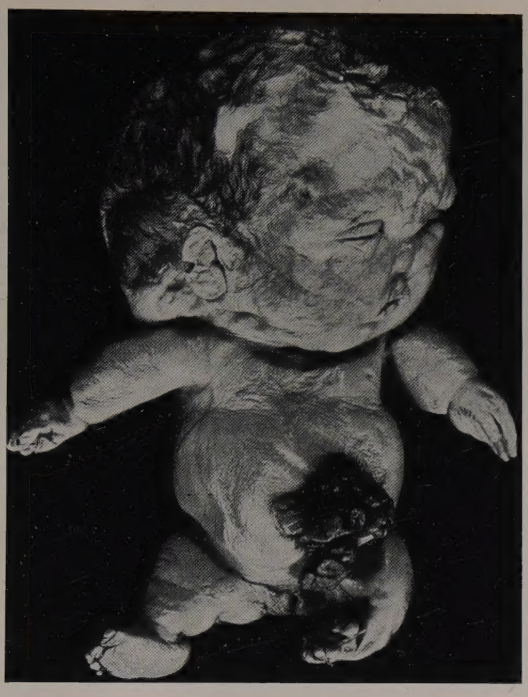

Abb. 1. Gesamtansicht des Foeten. (Bruchsack entfernt.)

von der Bruchpforte findet sich ein Rest von Nabelschnur mit der V. umbilicalis und den beiden Aa. umbilicales. Die Bruchpforte selbst liegt rechts vom Abgang der Nabelschnur. Durch eine Öffnung in der Bruchsackwand blickt man auf einen Teil des vorderen Leberrandes. – Der Enddarm weist keinen durch die Sonde erreichbaren Verschluß auf.

Die einzelnen Bauchmuskeln lassen sich gut darstellen. Bemerkenswert ist die Diastase der Rektusmuskulatur; auf der Höhe des Bruches beträgt der Abstand der beiden Muskeln über die Wölbung gemessen 4 cm. Die mächtige Leber beansprucht den ganzen oberen Bauchraum für sich; ihr unregelmäßiger, ventrokaudaler Rand weist eine kegelförmige Bildung auf. Ein normal ausgebildeter Ductus venosus Arantii stellt die Verbindung der Vena umbilicalis mit der Vena cava inferior her. – Zwerchfell und Magen zeigen keine Veränderungen.

Die Pars pylorica liegt fast horizontal, geht dann ins Duodenum über, das sich in dieser Richtung 2 cm weit gegen die rechte Körperseite zu erstreckt, um dann spitzwinklig nach hinten und kaudal

umzubiegen. Von hier läuft ein faltenreiches, etwa 4 cm langes Stück des Dünndarms gegen die Bruchpforte zu. Der Rest des Dünndarms, das Caecum mit der Appendix und dem Anfangsteil des Colon liegen außerhalb des Bauchraumes. Das Colon verbindet sich mit dem Magen durch ein schwaches Ligamentum gastrocolicum. Der absteigende Schenkel weist einige bridenartige Verwachsungen auf und ist fest an die untere Vorderfläche der linken Niere geheftet. Darnach biegt das Colon horizontal gegen die rechte Körperseite zu, wobei seine hintere Fläche in breiter Ausdehnung fest der dorsalen Körperwandung anhaftet. Dieses retroperitoneal gelegene „Quercolon" geht dann in eine große, zur unteren Fläche des rechten Leberlappens aufsteigende, U-förmige Schlinge über, die dann an der Seite des rechten Uterusrandes in der Tiefe verschwindet.

Die Radix des Mesenterium commune setzt auf der Höhe der spitzwinkligen Umbiegung des Duodenums an der linken Seite der Wirbelsäule an und stellt auf der Schnittfläche eine kurze, schräg über diese nach abwärts ziehende Linie dar.

Die Harnblase, die Chorda urachi und die beiden Aa. umbilicales lassen sich gut darstellen. Milz, Pankreas, die Nebennieren und das Urogenitalsystem sind makroskopisch unverändert. Einzig auffallend ist die sinusartige Weite der Vena cava inferior vom Herzen bis zur Einmündung der Nierenvenen.

Die Knorpel-Knochengrenzen der Rippen sind knollenartig verdickt; grobe Frakturen der Rippen fehlen. Die beiden Thymuslappen sind nahezu symmetrisch gestaltet. Die Besichtigung der beiden Lungen ergibt nicht Besonderes außer einer atypischen Kerbe in der Mitte des hinteren Randes der linken Lunge. Kräftiges, mittelgroßes Herz. Besonders das rechte Herzohr ist weit. Auffallend ist der mächtige Ductus arteriosus *Botalli*. Der Abgang der Gefäße und die Ausbildung der Klappen entspricht normalen Verhältnissen.

Bei der genauen, anatomischen Präparation der Muskulatur des rechten Armes und Beines konnte mit Ausnahme der durch die mehrfachen Frakturen der rechten Tibia bedingten Verschiebungen in der Anlage der Muskulatur kein pathologischer Befund erhoben werden. Die Muskeln waren vollzählig vorhanden.

Die einzelnen Schädelknochen sind in ihrer definitiven Form knöchern ausgebildet, doch bemerkenswert dünn und zerbrechlich. Etwas unterhalb der kleinen Fontanelle, im Raum zwischen Corium und Periost, finden sich zahlreiche, kleinere und größere, cystische Hohlräume, die innen eine völlig glatte Auskleidung und gelegent-

lich fadenartige Verbindungen von Wand zu Wand aufweisen. (Histologisch findet sich mesenchymales, zahlreiche, kleine Gefäße enthaltendes Gewebe; gegen das Lumen zu grenzt ein feiner Endothelbelag ab.) Das Os occipitale ist überall geschlossen. Eine Verbindung zum Schädelinnern läßt sich nirgends nachweisen. In der Gegend der Protuberantia occipitalis externa findet sich ein schaufelartiges, gleichsam aufgelagertes Knochenstück, dessen laterale Ränder wallartig aufstehen. Die Dura mater haftet der Schädelinnenfläche fest an. Zwischen Arachnoidea und Pia, beide stehen etwa 1,5 cm von einander ab, findet sich ein großer, über das ganze Gehirn sich hinziehender, mit Flüssigkeit gefüllter Hohlraum. Das Gehirn selbst ist eine weiche, zerbröckelnde Masse, die beim Versuch einer Sektion zerfällt. Die Wirbelsäule zeigt durchwegs fehlende oder ungenügende Verknöcherung. Die Schädelbasis weist im sagittalen Durchmesser eine gewisse Verkürzung auf, daneben normale Sinus und ein etwas enges Foramen magnum.

Histologische Untersuchung des Knochensystems.

Im Epiphysenknorpel ist der Reichtum an kleineren Knorpelgefäßen mit bindegewebiger Umhüllung bemerkenswert. Gegen die Epiphysenfuge zu scheinen die, in einer homogenen, teils aber färberisch sich verschieden verhaltenden Grundsubstanz liegenden Knorpelzellen kleiner als normal und spindelig ausgezogen. Die Kapselbildung ist undeutlich. In der sehr unregelmäßigen Knorpelwucherungszone finden sich nur wenig typische, große, blasige Knorpelzellen und nur selten in kurzer, säulenartiger Anordnung. Die wenigen, vorhandenen Knorpelzellsäulen weichen oft beträchtlich von der Längsrichtung des Knochens ab. Mit kleineren Unterbrüchen verläuft die Verkalkungszone wellig. Es ist gut zu sehen, wie die in der verkalkten Knorpelgrundsubstanz liegenden, großen Knorpelzellen durch ein wucherndes, osteoblastisches Gewebe aufgeschlossen werden und so der primäre Markraum entsteht. In diesem fällt eine gewisse Armut an Gefäßen auf. Einzelne Richtungsbalken der Verknöcherung sind sichtbar ausgeprägt. Zur Hauptsache findet sich Fettmark, das stellenweise lymphoide Elemente enthält.

Die spärlich sichtbaren Osteoblasten sind klein und niedrig. Eine regelmäßige, epitheliale Umsäumung der Reste der Knorpelgrundsubstanz mit Osteoblasten wird vermißt. An den vielgestaltigen Knochenbälkchen, die in der unmittelbaren Nähe der Epiphysenfuge weniger zahlreich sind als in der Diaphysenmitte, fehlt jeder ge-

Abb. 2.

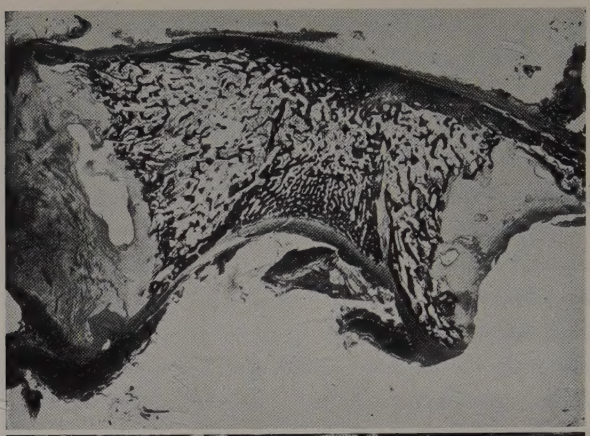

Abb. 3.

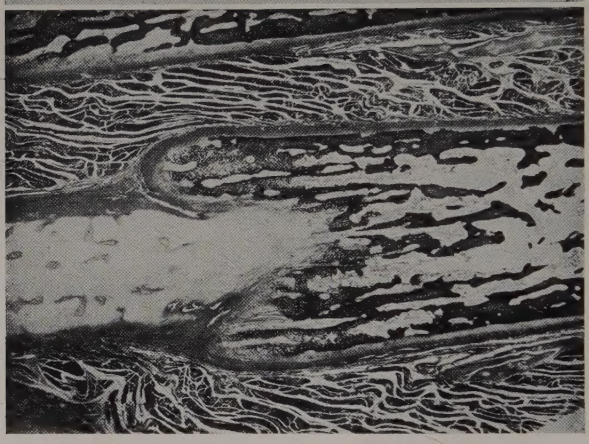

Abb. 2. Längsschnitt durch den rechten Femur. Die Corticalis besteht aus einer Anzahl von längs, bald aber auch schräg und senkrecht verlaufenden Knochenbälkchen. Im Bereich der in Diaphysenmitte gelegenen Infraktion ist sie auf der konkaven Seite auf einer kurzen Strecke unterbrochen und gegen den Markraum zu umgebogen. Im eröffneten Zwischenbereich dieser schmalen, periostalen Lamelle finden sich zahlreiche, unmittelbar an die Kambiumschicht des Periostes angrenzende, zur Längsachse der Diaphyse senkrecht stehende Knochenbälkchen. Auf der konvexen Seite ist die periostale Lamelle deutlich verdickt und kompakter. Im Gebiet der Infraktion ist das Mark spärlicher. *Abb. 3. Rippenlängsschnitt.* Becherartige Umwachsung des Knorpels durch den Knorpel an der Knorpelknochengrenze. Kein typischer Säulenknorpel.

ordnete Aufbau, vor allem aber lamelläre Schichtung. Sie zeichnen sich durch grobfaserige Struktur und den Einschluß von plumpen, großen und oft kernhaltigen Zellen aus. Die wenigen Osteoidsäume sind schmal. Osteoklasten sind spärlich. Außerhalb dem Bereich von

Infraktionen sind Verbindungen von Bälkchen zu Bälkchen selten. Hier aber stellen sich die Knochenbälkchen vielfach quer zur Längsachse der Diaphyse und verbinden sich zu einem Netzwerk von gewisser Regelmäßigkeit, besonders an den schlankeren Extremitätenknochen, Ulna und Fibula.

Das Periost ist von normaler Breite. Die dem Knochen anliegende Kambiumschicht ist an einzelnen Stellen zellarm, an andern dagegen enthält sie reichlich regellos angeordnete Osteoblasten. Öfters findet man in den Markraum einstrahlende Faserbündel, ausgehend von der mächtig entwickelten Fibroelastica.

In den Schnitten durch das Os parietale beobachtet man in vier bis fünf Schichten parallel übereinander angeordnete und gegenseitig teilweise verbundene Knochenbälkchen. Die Umwandlung der in der Grundsubstanz eingeschlossenen Osteoblasten zu Knochenkörperchen ist mangelhaft, da der Charakter von Osteoblasten erhalten bleibt. Die Bälkchen sind von schmalen Osteoblastensäumen umrandet.

BESPRECHUNG DER VERSCHIEDENEN FEHLBILDUNGEN

A. Zur Frage der Bauchspaltenbildung.

Die Erhebungen von *Bloch*, *Seitz* u. a. ergeben, daß etwa auf 5000 Geburten ein Fall mit Bauchspaltenbildung kommt. Für die Einordnung unseres Falles in die Einteilung von *Kermauner*, der Nabelschnur, Bauchbruch und Eventration unterscheidet, ist das Bestehen einer Nabelschnur, das Vorliegen von Darmschlingen und der eine atypische, kegelförmige Bildung der Leber enthaltende Bruchsack von Bedeutung, damit die Bezeichnung „angeborener Bauchbruch“ oder „Bauchspalte“ der Definition *Kermauners* entspricht. Heute wird ziemlich allgemein angenommen, daß die Bruchsackmembran dreischichtig sei und aus Amnion, einer mittleren Schicht (*Wharton*'sche Sulze) und dem Peritoneum parietale bestehe.

Für die verschiedenen Defektbildungen der ventralen Körperwand gibt es zahlreiche Erklärungen. Einen wesentlichen Fortschritt stellen die Arbeiten von *Politzer* und *Sternberg* dar. In Verbindungen mit den Anschauungen *Kermauners* und den Tatsachen der normalen, embryonalen Entwicklung ergibt sich heute ein besseres Verständnis der Vorgänge.

Zur formalen Genese.

In seiner zusammenfassenden Darstellung über die Mißbildungen des Rumpfes weist *Kermauner* ausdrücklich auf die unbefriedigenden Kenntnisse der Morpho-

logie des definitiven Leibesschlusses, ferner der Entwicklung der Bauchdecken und der Beteiligung der einzelnen Schichten hin. Die dauernde Vernachlässigung der Unterscheidung zwischen formaler und kausaler Genese ist teilweise Folgeerscheinung dieser ungenügenden Kenntnisse über die Bildung der ventralen Körperwand. Beide Umstände zusammen aber bilden die Ursache der zahlreichen Theorien.

Welches ist die Situation vor Veröffentlichung der Arbeiten von *Politzer* und *Sternberg*? Der weitverbreiteten, auf *His* zurückgehenden Annahme von der Entstehung der vorderen Bauchwand durch Verschmelzung der von beiden Körperseiten her vorwachsenden Nabelfalten wird etwa mit folgenden Worten Ausdruck verliehen: „Der Körperschluß erfolgt allmählich in dieser Entwicklungsperiode. Der Embryo hat bis vor kurzem im Bereiche der Pleuroperitonealhöhle nur eine provisorische ventrale Wand, Membrana reuniens anterior, bestehend aus Ektoderm und parietalem Blatt des Mesoderm. Der wichtige Prozeß der Verwachsung früher getrennter Körperhälften bringt den langgestreckten Schlitz zum Verschwinden, der im Beginn als Rumpfspalte bestand" (*Kollmann*).

Wir stoßen hier einerseits auf den vielverbreiteten und unglücklichen Ausdruck „Membrana reuniens anterior", der, wie *Politzer* und *Sternberg* bemerken, „eine – in Wirklichkeit nicht vorhandene – provisorische ventrale Körperwand bezeichnet". *Zimpelmann* bemerkt dazu: „Die Bezeichnung „Membrana reuniens" stammt von *Rathke*, der die innere Bruchsackauskleidung für eine besondere Membran hält, deren entwicklungsgeschichtliche Herkunft die gleiche ist, wie die des Peritoneum, nämlich aus der inneren Lage der primitiven Bauchwand, die sich aber von dem übrigen parietalen Peritoneum durch den vollständigen Mangel an Gefäßen unterscheidet". Ferner wird mit dem letzten Satz von *Kollmann* illustrativ auf die herrschenden, irrtümlichen Anschauungen der Genese der ventralen Körperwand hingewiesen. Ist doch die Vorstellung eines „langgestreckten Schlitzes" und einer „Rumpfspalte" den tatsächlichen Verhältnissen geradezu widersprechend.

Wie stellen sich diese dar, gestützt auf die Untersuchungen von *Politzer* und *Sternberg*? – Gehen wir aus von der Keimscheibe, die aus einem ektodermalen Anteil aus Zylinderzellen und einem entodermalen aus platten Entodermzellen besteht. Auf der ektodermalen Seite befindet sich die Amnionhöhle, auf der entodermalen die Dottersackhöhle. Indem der Keimling mehr und mehr ovale Form annimmt und in seinen mittleren Abschnitten ein intensiveres Wachstum entfaltet, wird die später als Hautnabel bezeichnete, durch den unmittelbaren Übergang des eher platten, einschichtigen Epithels in Zylinderepithel gut charakterisierte Ansatzstelle des Amnions am Embryo nach ventral verschoben. Mit dieser Abfaltung des Embryos vom Dottersack wird der am kaudalen Ende des Embryos befindliche „Haftstiel" mit der Abgangsstelle der Allantois vom Dottersack nach ventral verlagert und so der „Bauchstiel" gebildet. Gleichzeitig erfolgt eine schon bei Embryonen von 5 mm Länge vollzogene Unterteilung des Dottersackes in einen intraembryonalen (entodermale Darmanlage) und einen durch den Ductus omphaloentericus verbundenen extraembryonalen Abschnitt (= Dotterblase). Die Grenze zwischen inner- und außerembryonaler Leibeshöhle wird am Hautnabel durch die Nabelfalten, eine Bildung der Somatopleura und des Ektoderms der Körperseitenwand, angedeutet. Parallel mit diesen Vorgängen verläuft die mächtige Ausdehnung der Amnionhöhle. Die Bildung des Nabelstranges ist die Folge der Annäherung von Bauchstiel und Dotterstiel und der Umschließung mit Amnion. Erst in diesem Stadium beginnt die allmähliche Umwandlung des Morulamesoderms in *Wharton*'sche Sulze.

Worin bestehen nun die für unseren Fall besonders bedeutungsvollen Ergebnisse der Untersuchungen menschlicher Embryonen von einer maximalen Länge von 2,3 bis 9,5 mm durch *Politzer* und *Sternberg*? Die als „Darmnabel" bezeichnete, verengte Übergangsstelle der Darmrinne in den Dottersack wird bei einem Embryo mit 10 Urwirbelpaaren als breit, hingegen bei einem etwas älteren von 4 mm Länge schon als deutlich verengt (Dottergang) geschildert. Dieser Darmnabel liegt in der als „Coelomnabel" bezeichneten, im Bereich der „Coelomrinne" liegenden Verbindungsstelle der eigentlichen Leibeshöhle mit dem Exocoelom. Dieser Coelomnabel erfährt kranial eine Begrenzung durch das Pericard. caudal durch den Bauchstiel und seitlich, rechts und links durch Amnion, das durch die Einlagerung der beiden Nabelvenen wulstartig verdickte Falten bildet.

Bei zunehmendem Wachstum des Embryos erfolgt nun die zeitlich und örtlich bestimmte Anlagerung des Amnions und die Ausbildung der späteren Nabelschnur. Dabei verlängert sich mit dem steten Wachstum der Amnionhöhle die Nabelschnur dauernd, während sich der extrafunikuläre Abschnitt des Bauchstiels entsprechend verkürzt und schließlich die außerembryonale Leibeshöhle verschwindet.

So wird bei 5 mm langen Embryonen die lateral durch die Nabelvenen begrenzte nach ventral verlaufende, sogenannte amniale Seitenplatte angelagert. Bei 6 mm langen Embryonen legt sich dem Bauchstiel von cranial her die amniale Deckplatte an. Bei 7 mm langen Embryonen wird frühestens die Ausbildung des physiologischen Nabelschnurbruches beobachtet.

Zum weiteren, besseren Verständnis ist ein kurzer Hinweis auf die Entstehung der Herzbeutelhöhle notwendig. Diese bildet sich bei Embryonen mit zirka vier Urwirbelpaaren am kranialen Ende aus der Perikardialplatte. Diese trägt dorsal ektodermales Epithel, ventral entodermales Epithel, dazwischen findet sich aber eine mesodermale Schicht. Nach Drehung um die Transversalachse des Embryos bildet die nun ventrale, ektodermale Schicht den perikardialen, bis zum Zwerchfellansatz reichenden Abschnitt der ventralen Körperwand. Der mesodermale Abschnitt bildet die kaudale Herzbeutelwand. Das Septum transversum selbst, wie bei einem Embryo von 10 mm zu sehen ist, geht aus dem entodermalen Epithel hervor. Eine Verdickung desselben stellt die Leberplatte dar, welche durch Drehung des Septum transversum an die dorsale Wand der Herzbeutelhöhle verlagert wird. Diesem dicken, dorsalen, hauptsächlich die Leberanlage enthaltenden Abschnitt gegenüber bildet sich ein dünner, ventraler Abschnitt aus, der schon bei 6 mm langen Embryonen mit der amnialen Deckplatte des Nabelstranges verschmilzt. Erst nach dieser Verschmelzung mit der Deckplatte, wird bei 7 mm langen Embryonen auch der dünne, ventrale Teil des Septum transversum von Leberzellbalken erfüllt. Die beiden Venae umbilicales liegen in der neu gebildeten, durch Verschmelzung entstandenen Gewebsplatte. Mit der Rückbildung der rechten Vena umbilicalis erfolgt eine Verschiebung der Ansatzstelle des amnialen Deckplattes des Nabelstranges bis in die Gegend des ventrokaudalen Leberrandes. Somit entsteht der supraumbilikale Abschnitt aus Verschmelzung der amnialen Deckplatte mit dem Septum transversum, woraus hervorgeht, daß bei einer diesen Abschnitt treffenden Störung zugleich auch eine Fehlbildung der Leber in verschiedenem Grade zu erwarten ist. Der subumbilikale Abschnitt der ventralen Körperwand entsteht aus dem Gewebe des Bauchstiels, der genitale Abschnitt aus einer früh angelegten Gewebsbrücke zwischen kranialem Ende der Kloakenmembran und der Ansatzstelle des Bauchstiels. Spät, erst nach der Rückbildung

des physiologischen Nabelschnurbruches bildet sich die Umbilikalregion aus. Es können daher folgende Abschnitte der vorderen Körperwand unterschieden werden: der perikardiale, supraumbilikale, umbilikale, subumbilikale und genitale Abschnitt.

Kurz zusammengefaßt lassen sich die Vorgänge folgendermaßen schildern: Verdrängung des Exocoeloms durch die Amnionhöhle, konzentrische Verengerung des Hautnabels bis zum endgültigen Funiculus umbilicalis und Bildung der vorderen Bauchwand mit Hilfe des ektodermalen Epithels des Amnions, wobei nach *Politzer* und *Sternberg* feststeht, daß zu mindest die kaudal vom Septum transversum und der Leberanlage gelegenen Abschnitte der Nabelstrangcoelomhöhle in die inerembryonale Leibeshöhle einbezogen werden. Der Rest derselben bildet sich zurück. Der Verschluß des Nabelringes erfolgt durch Wucherung des die Nabelgefäße umgebenden embryonalen Gewebes.

Die Bildung der Rumpfmuskulatur erfolgt aus den Muskelplatten. Die Myotome wachsen in die laterale und ventrale Leibeswand vor, wobei eine Unterteilung in eine tiefere und eine oberflächlichere Schicht stattfindet. Der M. rectus abdominis entsteht durch ventrale Abspaltung der durch Verschmelzung der ventralen Kanten der Myotomfortsätze gebildeten Muskelsäule (*A. Binder*). Die Myotome wachsen nach ventral in einen von Ektoderm und Somatopleura begrenzten Raum vor.

Die primitive Epidermis liefert das Ektoderm. Die mesenchymalen Zellen der Cutisplatte bilden nur an der Dorsalseite des Rumpfes die Bindegewebsschichte (Corium und Subcutis) der Haut. Das Coelom wird gebildet und begrenzt von der Splanchnopleura, die sich in den Dottersackmesoblast und von der Somatopleura, die sich in den Amnionmesoblast fortsetzt. Die das Coelom begrenzende Zellschicht bleibt als einschichtiges Epithel (= Coelomepithel) erhalten, während die gegen das Ektoderm grenzenden Zellen des mehrschichtigen, parietalen Blattes auswandernde Mesenchymzellen bilden, die zum Stützgewebe der seitlichen und ventralen Körperwand wie auch der Extremitäten werden.

Aus den Darlegungen von *Politzer* und *Sternberg* geht hervor, daß bei den jüngsten der untersuchten menschlichen Embryonen das durch die Somatopleura gelieferte, embryonale Bindegewebe wohl nur bis zu der durch die Einlagerung der Nabelvenen gekennzeichneten Umschlagsfalte des Amnions reicht. Später aber wird lockeres, embryonales Bindegewebe auch in dem ventral von den Nabelvenen gelegenen Raum feststellbar. Die beiden Autoren halten dafür, daß diese Zellen „ähnlich wie das embryonale Bindegewebe der Herzbeutelwand, aus den dorsalen Teilen der seitlichen Körperwand eingewandert sind".

Die Erklärungen für die Reposition des physiologischen Nabelschnurbruches durch *Thsola* und *Broman* sind rein mechanisch. *Broman* nimmt eine starke Verschiebung des ventrokaudalen Leberrandes an, wodurch die Darmschleife kaudalwärts gepreßt und ihre extraabdominale Partie in die Bauchhöhle gezogen wird. Nach der Ansicht *Pernkopfs* erfolgt eine Zurückziehung des Peritonealdivertikels in die Bauchhöhle, während das wuchernde Grundgewebe des Nabelstranges unter gleichzeitigem, sphinkterartigem Verschluß des Nabelrings nachdrängt. *Kermauner*

glaubt in der Verwendung der Wandung des physiologischen Nabelschnurbruches zur Bildung der Rumpfwand die Lösung für die Frage vom „Zurücktreten" der Darmschlingen in die Leibeshöhle zu sehen. *Politzer* und *Sternberg* äußern sich folgendermaßen: ...„können andere Fehlbildungen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf Störungen der Rückbildung der Nabelstrangcoelomhöhle zurückgeführt werden, sei es, daß diese Rückbildung durch Einwachsen von Muskelanlagen in die Wand des normalen Nabelschnurbruches oder durch Wucherung der Bruchsackwand erfolgt". Im allgemeinen ist die Reposition bei Embryonen von 40 mm Länge erfolgt.

In unserem Fall nun finden sich außerhalb der Bauchhöhle die der primären Nabelschleife entsprechenden, durch die Arteria mesenterica cranialis versorgten Darmabschnitte. Nach *Boenig* bedeutet dies die Strecke von der Flexura duodenojeunalis bis zur primären Colonflexur, welche später zur Flexura coli lienalis wird. Wie die Untersuchung ergibt, verläuft die Vena umbilicalis kranial vom Austritt des Bruches, die beiden Arterien dagegen mehr seitlich und kaudal davon. Da nach *Politzer* und *Sternberg* „nur jene Fälle von Nabelschnurbruch auf einem Erhaltenbleiben des normalen Nabelstrangbruches beruhen, bei welchen die Gefäße des Nabelstranges zu den vorgefallenen Darmschlingen dieselbe Lage einnehmen wie zur Zeit des Bestandes des normalen Nabelstrangbruches", sind somit die Voraussetzungen für die Annahme der Persistenz des physiologischen Nabelstrangbruches erfüllt. Die fehlende Umhüllung der vorliegenden Darmschlingen mag auf sekundärem Schwund der Bruchsackwandung beruhen. Die etwas kranial vom Nabelschnuransatz liegende Grenze der Bruchsackmembran und der Umstand, daß nach ihrer Entfernung, in der Mitte des entstandenen Bauchfensters etwa, der mißgebildete und vorstehende, ventrokaudale Leberrand sichtbar wird, sprechen dafür, daß nicht nur der rechte umbilikale Abschnitt von der Entwicklungsstörung mitbetroffen ist. Die teilweise Mitbeteiligung der Leber ist ja typisch für das Betroffensein des amnialen Deckblattes, d. h. der supraumbilikalen Zone.

Bemerkenswert ist ferner die ausgesprochene Diastase der Rektusmuskulatur. Innerhalb des von ihr eingerahmten Gebietes fehlt jegliche Muskulatur und im Bereich der Bruchsackmembran selbst die Ausbildung von richtiger Haut mit Corium und Subcutis.

Aus den in den Lehrbüchern üblichen Abbildungen jüngerer Keimlinge geht deutlich hervor, wie gleichsam das seitliche Vorwachsen der Myotome vorbereitet und eingeleitet wird durch die aus dem mehrschichtigen, parietalen Blatt des Coeloms auswandernden, zu Corium und Subcutis Anlaß gebenden Mesenchymzellen. Da die Myotome zwischen parietalem Blatt und Subcutis sich vorschieben, muß das Auswandern der Mesenchymzellen zur Bildung von Corium und Subcutis

zeitlich vor dem Vorwachsen der Myotome erfolgen. Eine Verhinderung des Einwachsens der Myotome auf Grund einer solchen Insuffizienz der Somatopleura und damit des lateralen, unsegmentierten mittleren Keimblattes ist sehr wohl denkbar. Wie die Messungen durch *Ahlfeld* ja eine Vergrößerung des Leibesumfanges bei solchen Früchten ergeben haben, brauchte es nicht einmal zu einer sekundären Wachstumshemmung der Myotome zu kommen.

Die formale Genese der Bauchspalten aller Kategorien erblickt *Kermaner* in einer Wachstumsstörung der Urwirbel, die spätestens Mitte der dritten embryonalen Woche den Prozeß einleitet, wobei er sowohl eine „Verzögerung des Breitenwachstums der Urwirbel" als auch eine „Änderung der Wachstumsrichtung" der Somatopleura annimmt. Damit ist aber die Existenz der zur Hauptsache aus Amnionektoderm und Somatopleura bestehenden, durch das Fehlen von Corium und Subcutis charakterisierten Bruchsackmembran nicht geklärt. Das Vorkommen von Fällen von Bauchbruch und Eventration wird durch die Annahme einer veränderten Wachstumsrichtung der beiden Somatopleurablätter verständlicher. Das Schizosoma reflexum stellt einen bisher nur bei Tieren beobachteten, hochgradigen Zustand divergierenden Wachstums der Bauchplatten dar.

Die Entstehung der Diastase der Rektusmuskulatur kann erklärt werden als sekundäre Hemmung der unmittelbar an den lateralen Rand der Bruchsackmembran grenzenden Myotome.

Es ist bemerkenswert, daß, wenn nach *Kermauner* allein eine metamere Wachstumsstörung der Myotome vorliegen soll, nie weitere Entwicklungsstörungen der Muskulatur, etwa Agenesie, beobachtet worden ist. *Kermauner* selbst macht auf das regelmäßige Vorkommen des M. rectus aufmerksam. Nach *A. Binder* ist das Fehlen der Bauchmuskulatur überhaupt in der Literatur nur etwa 14 mal beobachtet worden, wobei der Defekt des M. rectus ausnahmslos doppelseitig war. Unter diesen Fällen scheint nicht ein einziger mit Bauchspaltenbildung verbunden gewesen zu sein. Eine primäre Störung der Myotome ließe zum mindestens in gelegentlichen Fällen von Schizosoma nicht nur eine Wachstumshemmung, sondern eine richtige Defektbildung der Muskulatur erwarten.

Die Untersuchung der formalen Genese der Bauchspaltenbildungen ergibt das Vorliegen einer mesodermalen Störung. Je nach dem Umfang der Fehlbildungen kann es sich dabei um eine allein die Somatopleura, also parietales Mesenchym treffende Schädigung handeln. Für andere Fälle ist eine Mitschädigung des viszeralen, ja sogar des axialen Mesenchyms verantwortlich zu machen. Da letzteres aber das Achsenskelett und die Hüllen des Zentralnervensystems liefert, sind anderweitige Störungen wie Spina bifida zu erwarten. Damit aber liegt zugleich ein Beweis für das direkte Betroffensein der Ursegmente selbst vor, und um so eher ist dann eine Hemmung der Myotome selbst und damit eine noch größere Störung des Verschlusses der ventralen Körperwand zu gewärtigen.

So hat auch die Festlegung der teratogenetischen Terminationsperiode nach *Kermauner* auf den Anfang der dritten Woche auf Grund einiger Fälle, wo die Keimdrüse „lateral vom Myotom, resp. von der Muskulatur" lag, nur bedingten Wert. Sie stimmt in eben diesen Fällen. Im übrigen ist diese Zeit abhängig von der Größe und der Art des Bauchwanddefektes. So ist diese Zeit bei einem Defekt im Gebiet der amnialen Seitenplatte viel früher anzusetzen als bei einem solchen der Umbilikalregion.

Es besteht eine bemerkenswerte Analogie zu den Mißbildungen der Kloakenregion. *Reimann*, der sich bei der Beurteilung seines Falles vornehmlich auf *Tourneux* stützt, führt aus: „Immer ist es das Mesoderm, welches primär die Wachstumsstörungen aufweist. Schwindet das Mesoderm der Kloakenmembran an Stellen, wo es normalerweise nicht schwinden sollte, so kommt es zu Spaltenbildungen; schwindet es dagegen an den Stellen nicht, wo es normalerweise schwinden sollte, so kommt es zu Atresien".

Zur kausalen Genese.

Die Mehrzahl der Theorien fußt auf der Annahme mechanischer Störungen. 1936 nimmt *Grünwald* als kausalgenetisches Moment für den fehlenden Verschluß der ventralen Körperwand die ausbleibende Anlagerung der amnialen Deck- und Seitenplatte an einen u. U. abnorm kurzen Bauchstiel an. Dem widerspricht aber die Tatsache, daß ein normaler Bauchwandverschluß möglich ist, selbst bei abnormer Kürze des Bauchstiels (*Politzer*). *Kermauner* nimmt das Bestehen eines primären Hydramnions an. Durch Veränderung des spezifischen Gewichtes der Amnionflüssigkeit wird eine Lageänderung des Embryos herbeigeführt, die zu Verbiegung der Körperachse und damit zu mechanischer Einwirkung auf bestimmte Urwirbel Anlaß gibt. 1941 führt *Ströer* die Bauchspalten auf eine zu kurze Nabelschnur zurück. Diese bedinge eine lordotische Knickung des Embryos.

Reimann hält bei seinem Fall von Bauchblasenspalte eine vererbbare Keimschädigung für sehr wahrscheinlich und erklärt das Fehlen ähnlicher Mißbildungen in der elterlichen Aszendenz durch die Annahme von Letalfaktoren.

Da bei diesen seltenen Mißbildungen der Nachweis endogener Faktoren schwer fällt, ist man auf das gleichzeitige Vorkommen anderer und bekannter Schädigungen, die erwiesenermassen auf endogener Grundlage beruhen, angewiesen. Unser Fall bietet in dieser Hinsicht besondere Möglichkeiten.

Die Lageanomalie des Colons wird verständlich, wenn man davon ausgeht, daß sich rechts im Bruchring die Flexura duodenojeunalis und links die Flexura coli lienalis befinden. Es besteht also ein Zustand, der der Drehung der primären Darmschleife um 90° entspricht. Die weitere Entwicklung von Colon descendens und Colon sigmoides wird bedingt durch die beiden Fixationspunkte Nabelring und Rectum. Es kommt zu Verhältnissen, die etwa denen bei Hemmung der Drehung der primären Darmschleife und linksseitigem Coecumhochstand entsprechen. Das Vorhandensein eines Mesenterium commune ist typisch für alle Fälle von totaler oder hochgradiger partieller Hemmung der Darmdrehung (*H. E. Anders*).

B. Chondrodysplasie und Osteogenesis imperfecta.

Bei der äußeren Betrachtung unseres Falles sind neben dem überaus großen Kopf vor allem die sehr kurzen, plumpen und verbogenen Extremitäten bemerkenswert. Was *Glanzmann* vom kli-

Abb. 4. Röntgenuntersuchung. Auffallend sind die dünnen Schädelknochen. Die obere Thoraxwirbelsäule ist schwach entwickelt und zeigt eine geringe, nach links zu konvexe Skoliose, die aber kompensiert wird durch eine rechtsseitige, der nur im Anfangsteil erkennbaren Lendenwirbelsäule. Das Becken ist nicht festzustellen. Vornehmlich die Epiphysen des rechten und linken Humerus sind mächtig aufgetrieben und sitzen pilzartig einer kruzen Diaphyse auf. Unregelmäßiger Verlauf der Knochenknorpelgrenze und knollenartige Auftreibung derselben an sämtlichen Rippen. Unterarme und Unterschenkel weisen verschiedene Frakturen auf. Besonders am linken Vorderarm sind quere Schattenbänder, eine „schachtelhalmähnliche" Struktur andeutend, zu sehen. Die Extremitäten zeigen eine vermehrte Strahlendurchlässigkeit und eine nur undeutliche Spongiosastruktur. Die Corticalis ist dünn. Stellenweise ist deutliche Kallusbildung sichtbar.

nischen Bild der Osteogenesis imperfecta sagt, gilt auch hier: „Die stummelförmigen Beine stehen meist in O-Stellung, so daß die Sohlen beider Füße in Equinovarusstellung einander zugewandt

sind". Die Nase ist wohl etwas platt, aber ihre Wurzel ist gegenüber dem Ansatz des Os frontale nicht besonders eingezogen. Im Gegensatz zur Chondrodystrophie sind die Proportionen von Händen und Füßen als normal, sogar als schlank zu bezeichnen.

Im Röntgenbild ist vornehmlich die mächtige Auftreibung der den kurzen Diaphysen pilzartig aufsitzenden Epiphysen des rechten und linken Humerus wahrzunehmen. Dies, zusammen mit der „rosenkranzähnlichen" Erweiterung der Rippen am Übergang des Knochens in den Knorpel würde auf die Diagnose Chondrodystrophie oder besser nach *Gruber* „Chondrodysplasie" schließen lassen. Dagegen aber sprechen die schwache Ausbildung der oberen Brustwirbelsäule, das Fehlen der unteren Wirbelsäule und des Beckenrings, die verschiedenen Frakturen und Infraktionen der Unterschenkel- und Unterarmknochen, die dünne Corticalis, die zarte Spongiosa und die Weichheit der Schädelknochen, welche nach *Gruber* bei Chondrodystrophie eher dicker als normal, zuweilen sogar synostotisch sind, eher für Osteogenesis imperfecta. Wichtig in diesem Sinne ist ferner die nicht nur auf vermindertem Kalksalzgehalt, sondern auch auf einer wegen Osteoidmangel nicht ausreichenden Kalkeinlagerung beruhende, vermehrte Strahlendurchlässigkeit der Knochen.

In ähnlicher Weise ergibt auch die Beurteilung der histologischen Befunde Hinweise für diese beiden Möglichkeiten. Ausgehend von kurzen Definitionen der zwei Krankheitsbilder sei die Einordnung der für unseren Fall typischen Erscheinungen versucht.

Im allgemeinen findet sich bei der Osteogenesis imperfecta eine gute Epiphysenwachstumszone. Nach *Glanzmann* handelt es sich um eine mangelhafte enchronale und periostale Knochenanlagerung. *Gruber* führt aus: „Aber es versagt (im Gegensatz zur Chondrodystrophie) die 3. Phase der enchrondralen Ossifikation: die Anbildung von Knochensubstanz an die zuweilen länger stehenbleibenden und dann bis weit in die Diaphyse reichenden Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz ist ganz gering, so daß es nicht zur Bildung eines zusammenhängenden Gerüstes von Bälkchen kommt". Die Ursache liegt in einer Minderwertigkeit der Leistung der Osteoblasten. Einzelne Autoren (*Scheib*, *Harbitz*, *v. Recklinghausen*) erwähnen ein vermindertes Vorkommen der Osteoblasten. *Kardamatis* stellt sogar das völlige Fehlen derselben fest, während andere ein reichliches Vorhandensein beobachteten. Da in einzelnen Fällen eine starke Vermehrung der Osteoklasten gefunden wurde, schlossen *v. Recklinghausen*, *Bamberg* und *Huldschinsky* auf lebhafte und gesteigerte Resorption. Nach *K. L. Winkelmann* handle es sich bei der Osteogenesis imperfecta nur um eine Verzögerung der normalen Knochenentstehung bei Foeten und Neugeborenen, nicht aber um eine grundsätzliche Veränderung der dabei ablaufenden Bildungsvorgänge. Von Wichtigkeit ist auch die vorwiegende Beteiligung des

periostalen Kallus gegenüber dem endostalen bei den zahlreichen Infraktionen und Frakturen. Für jene Fälle mit wenig oder nicht gestörter enchondraler Verknöcherung mag die von *Anschütz* und *Schuchardt* angewandte, von *Klebs* an einem Beispiel ausführlich erläuterte Bezeichnung „periostale Dysplasie" gerechtfertigt erscheinen. Schließlich ist noch auf die bereits von *v. Recklinghausen* betonte verwirrende Mannigfaltigkeit und „Verschiedenheit der Befunde an den Knochen eines und desselben Skelettes" hinzuweisen.

Teilweise ist eine Einreihung unseres Falles in die bekannten Bilder bei Osteogenesis imperfecta möglich. So zeigt der Schnitt durch den rechten Femur nur einzelne, ohne Zusammenhang und Ordnung, splitterartig im Mark liegende Knochenbälkchen. Mit geringen Ausnahmen lassen sie einen umsäumenden Osteoblastenbesatz vermissen, weisen gelegentlich nur einen dünnen Osteoidsaum auf und gestatten nur selten den Nachweis richtiger Osteoklasten. Auf der konkaven Seite des Femurs fehlt eine richtige Corticalis fast gänzlich, während sie auf der gegenüberliegenden Seite eine Schicht ziemlich dicht zusammengefügter und in der Längsrichtung parallel verlaufender Knochenbälkchen darstellt. An Stellen von Einknickungen wird an den übrigen Knochen oft eine Corticalis vorgetäuscht durch die reaktive periostale Kallusbildung. Die seltsame, lamellöse, breite Auflockerung der Corticalis, wie sie sich deutlich auf dem Schnitt durch den rechten Humerus zeigt, stimmt weitgehend überein mit dem von Hart abgebildeten und als „Spongiosierung der Corticalis" bezeichneten Fall.

Bei der Chondrodystrophie findet sich eine Hemmung der Knorpelbildung und der enchondralen Ossifikation. In der Knorpelgrundsubstanz sind spindelige Knorpelzellen ohne deutliche Höhle und zahlreiche, kleine, von fasrigem Bindegewebe umgebene Gefäße. Die Knorpelwucherungszone kann sehr schmal sein oder gänzlich fehlen. Besonders bei der hypoplastischen Form schiebt sich in der Epiphysenfuge ein sogenannter Perioststreifen ein.

Auf diese Verhältnisse trifft das histologische Bild unseres Falles weitgehend zu. Die mächtigen, pilzartig den kurzen Diaphysen aufsitzenden Epiphysen entsprechen dem Sonderfall der Chondrodystrophia hyperplastica. Die Knorpelwucherungszone ist teilweise fehlend, sonst schmal und unregelmäßig. Auch die zahlreichen Knorpelgefäße sind bemerkenswert. In der Epiphysenfuge biegt ein breiter Streifen von Periost einwärts zu um und schiebt sich zwischen Knochen und Knorpel. Charakteristisch ist ferner der Befund an den Rippen, wo in der Epiphysenfuge der Knorpel becherartig von einer Knochenschale umfaßt wird. Dagegen fehlt die bei Chondrodystro-

phie häufig beobachtete, relativ starke, periostale Knochenbildung (Osteosclerosis congenita nach *Kundrat*).

Es ist nicht ganz richtig, von einer Gegensätzlichkeit der beiden Krankheiten zu sprechen. Vielmehr entsprechen beide einem bestimmten, stufenweisen Abschnitt gestörter Knochenentwicklung: Chondrodystrophie bedeutet Ruhe in der Epiphysenfuge, Störung der enchondralen Ossifikation (daher Mikromelie) mit Ausschluß der letzten Phase derselben; Osteogenesis imperfecta aber umfaßt diesen letzten, in der Anlagerung von Osteoblasten und der Osteoidbildung bestehenden Abschnitt enchondraler Knochenbildung und die „periostale Dysplasie". Diese Gesichtspunkte und die später noch zu besprechende, endogene Grundlage machen die Möglichkeit des Zusammentreffens beider Krankheiten an demselben Individuum verständlich und wahrscheinlich. Hinweise und Beispiele dafür sind in der Literatur vorhanden.

Die Mitteilungen von *Hektoen* und *Dencks* beziehen sich nicht auf foetale Zustände und schließen andere diagnostische Erörterungen der Frakturen nicht völlig aus. *Donath* und *Vogl* beschreiben einen 24 cm langen, chondrodystrophen Mikromelus, der unterhalb dem letzten Brustwirbel jeden Knochenkern der Wirbelsäule vermissen läßt. Die Annahme des gleichzeitigen Vorkommens der beiden Störungen wird besonders durch zwei Beispiele von *G. B. Gruber* unterstützt. Im einen Fall handelt es sich um einen chondrodystrophen Mikromelus vom hypoplastischen Typus der Epiphysenknorpel im 7.–8. Lunarmonat. „Die Knochenschatten der Wirbelsäule verloren sich vollständig am unteren Ende des Brustabschnittes. Lumbal- und Sakralportion der Wirbelsäule waren vollkommen knorpelig geblieben". Ferner wird ein neugeborenes, chondrodystrophisches Kind „mit weitgehender Unvollständigkeit der Wirbelverknöcherung vom Atlas bis zum Steiß" und zahlreichen Infraktionen der Rippen beschrieben. Es sind also „Zeichen ausgedehnter Chondrodystrophie im Zeichen der Osteogenesis imperfecta am Rippenkorb vereinigt, wenn man vom Mangel der Knochenkerne der Wirbelkörper ganz absehen will". Die Diagnose lautet: „Zeichen der Osteogenesis imperfecta an einem typischen Chondrodystrophen". An anderer Stelle schreibt *Gruber:* „Und in der Tat ist die Annahme eines Zusammentreffens zweier Störungen bei ein und demselben Fetus hier nicht undenkbar. Hörten wir doch in der Aufzählung der histologischen Befunde, es seien die Knorpelsäulen kurz und plump, unregelmäßig gewesen. Es scheint uns in der Tat für derlei Fälle eine Sonderstellung berechtigt, in dem Sinne, daß neben der periostalen Osteogenesis imperfecta eine epiphysäre Chondrodysplasie das Charakteristikum so merkwürdiger Störung gewesen ist".

Die Durchsicht der Literatur der Osteogenesis imperfecta ergibt mehrfache Anhaltspunkte für die Annahme, daß das gemeinsame Vorkommen der beiden Krankheiten in Wirklichkeit doch nicht so selten ist. Einzelne, oft kaum beachtete histologische Befunde deuten immer wieder auf diese Möglichkeit hin. Wenn zum üblichen Bild der Osteogenesis imperfecta eine normale Knorpelwucherungs- und präparatorische Verkalkungszone gehört, so muß jede Verminderung der Proliferation, wie sie z. B. *Buday*, *Harbitz* (Zellsäulen aus nur 4 bis 8 Zellen) und *Hart* beobachteten, das Übergreifen der periostalen Knochenrinde (*Hohlfeld*), das Vordringen bindegewebiger Gewebsstreifen in die epiphysären Knorpelanlagen (*Michel*) als Abweichung erscheinen.

Eine besondere Bedeutung verdient in diesem Zusammenhang die Mikromelie. Wie aus den vielen Abbildungen und Beschreibungen hervorgeht, ist sie als sekundäre Folgeerscheinung der zahlreichen Frakturen und Verbiegungen wie des Zusammensinkens und Ineinanderschiebens des jeden festen Haltes entbehrenden Periostschlauches (*Kardamatis*) ein häufiges Vorkommnis. Dagegen ist echte, primäre Mikromelie bedingt durch Hemmung der die enchondrale Ossifikation einleitenden Vorgänge der Knorpelproliferation. Es betrifft wohl die enchondrale Ossifikation, aber nicht deren dritte, ein Charakteristikum der Osteogenesis imperfecta darstellende, letzte Phase. Es ist deshalb interessant festzustellen, daß sich *Fuchs*, der diese Unterscheidung unterläßt, genötigt sieht, für Fälle mit echter Mikromelie, eine besondere Untergruppe der Osteogenesis imperfecta anzunehmen.

In Berücksichtigung dieser Umstände sind die Verhältnisse unseres Falles etwa folgendermaßen anzugeben: epiphysäre Chondrodysplasie vom hyperplastischen Typus, durchgehende enchondrale Ossifikationsstörung und periostale Dysplasie. Es ist also eine Kombination von Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta.

Die zahlreichen Erklärungsversuche für die Entstehung dieser beiden Krankheiten sind hinfällig geworden durch den Nachweis ihrer genotypischen Bedingtheit.

Meckel wies 1822 als erster die Erblichkeit der Chondrodystrophie nach. Die vorhandenen Stammbäume lassen heute den Schluß zu, daß es sich teils um eine recessiv, teils um eine dominant vererbbare Mutation eines elektiv die Knorpelwachstumsvorgänge der Epiphysen beeinflussenden Gens handelt. Die phänotypische Äußerung erstreckt sich aber nicht nur auf Mikromelie, Zwergwuchs, prämature Synostosen, sondern auch auf andere mesenchymale Gewebskomponenten (*K. H. Bauer*). Dazu gehört vor allem die schon von *Virchow* und *Kaufmann* als „kompensatorischer Wachstumsvorgang von seiten des Periostes" hervorgehobene Sklerosierung aller Knochen.

Ein reiches Tatsachenmaterial ergibt für die Osteogenesis imperfecta einfach dominante Vererbung ohne Bevorzugung eines Geschlechts. Die phänotypische Manifestierung dieser Gen-Mutante erstreckt sich, in der Reihenfolge der Penetranz, auf Skleren, Knochensystem und Gehör. Schon *Eddowes* und *Peters* glauben, eine vererbbare, mesenchymale Minderwertigkeit annehmen zu müssen. *Van der Hoeve*, *de Kleyn*, *Freytag* erwähnen eine „angeborene und vererbbare Minderwertigkeit des Stützgewebes". *K. H. Bauer* hat in seinen grundlegenden Untersuchungen dargetan, daß es sich um eine das ganze Mesenchym, also außer den Knochen auch Knorpel, Zähne, Bindegewebe, Blutgefäße, lymphatisches und hämopoetisches System betreffende Störung handelt; es ist „eine in einer Dysfunktion aller Grundsubstanz liefernden Zellelemente sich äußernde Systemerkrankung sämtlicher Stützgewebe". *Gruber* bemerkt, „daß die Auffassung einer Schwäche der mesenchymalen Gewebe durchaus nicht unbegründet erscheint". *Jeckeln* spricht von einer „systemgebundenen mesenchymalen Erschöpfung" und beschränkt den Bereich der Störung auf die Knochen- und Zahnbildung, indem er eine osteoblastische, zur Bildung mangelhafter Grundsubstanz führende Erschöpfung annimmt.

Nach *K. H. Bauer* zeigt die erbgenetische Entwicklungspathologie dieser Mutation, daß für alle Symptome „eine mangelhafte Grundsubstanzbildung im Bereich aller Stützgewebe" maßgebend ist. Diese ausgesprochene, genbedingte Keimblattelektivität, welche Ekto- und Entoderm verschont, konnte *Bauer* an einem besonders schweren Fall mit Veränderungen am Blut- und Lymphgefäßsystem dartun.

Damit ergibt sich für die Chondrodystrophie wie für die Osteogenesis imperfecta die Tatsache eines spezifisch geschädigten Genotypus. Phänotypisch betroffen sind die mesenchymalen Abkömmlinge und hier vornehmlich, entsprechend der phylogenetischen Elektivität nach *Bauer*, die phylogenetisch jüngsten Gewebe: Knochen und Knorpel.

Auf eine Unstimmigkeit ist noch hinzuweisen. *Apert* streitet seltsamerweise das familiäre Vorkommen bei der congenitalen Form der Osteogenesis imperfecta ab, die er im Anschluß an *Porak* und *Gustave Durante* als „Dysplasie périostale" bezeichnet. Dagegen sei die „Osteopsyathyrosis" eine nach der Geburt auftretende, vererbbare Krankheit. *E. Glanzmann* stellt die erste, als Osteogenesis imperfecta (Typus *Vrolik*) bezeichnete Erscheinungsform der Osteopsathyrosis idiopathica (Typus *Lobstein*) gegenüber und streitet die Heredität bei der Osteogenesis imperfecta (Typus *Vrolik*) ab.

C. Hydrocephalus. Bonnevie-Ulrich'scher Symptomenkomplex.

Hydrocephalus ist bei Chondrodystrophie kein seltenes Vorkommnis. Nach *Gruber* liegt die Ursache in Wachstumshemmungen im Bereich des Schädelgrundes, wobei es je nach dem Sitz der prämaturen Deckknochensynostose zu mehr birnförmiger, hydrocephaler Oxycephalie oder durch Auswulstung in der Schläfengegend zu einer sehr breiten Schädelform kommt. Auch *Vrolik*, *R. Meyer*, *G. Feldmann*, *H. Dietrich-Weinnoldt*, *H. Welter* weisen auf diese Komplikation hin; *Dandy* stellte sie ventrikulographisch fest.

Albrecht, *Donath* u. a. beschrieben durch prämature Synostosierung und periostale Wucherungen entstandene Kompressionserscheinungen des Rückenmarks, welche aber auch durch Keilwirbelbildung bedingte Knickungen der Wirbelsäule hervorgerufen werden können. *Frangenheim* sieht in der Stenose des Wirbelkanals eine mögliche Todesursache bei Chondrodystrophie. *Collmann* und *Lampe* beschreiben Fälle mit bedeutender Verengerung des Foramen magnum. Diese Einengungen des Wirbelkanals bedeuten aber Abflußbehinderung für den Liquor cerebrospinalis. Verengerung des Foramen magnum, zusammen mit der Verkürzung der Schädelbasis, stellt die häufigste Ursache des Hydrozephalus bei Chondrodystrophie dar (*A. Dietrich*). Dies scheint auch bei unserem Fall von ursächlicher Bedeutung gewesen zu sein.

Schwierig gestaltet sich die Erklärung des aus vielen neben- und übereinander liegenden Hohlräumen bestehenden, dem Hinterhauptsbein aufsitzenden Gebildes. Irgendwelche Beziehungen zum Schädelinnern oder zur seitlichen Halsregion sind nicht nachweisbar. Anzeichen von Stauungen, die eine Deutung ermöglichten, fehlen. Eine Beziehung zwischen dem mächtigen, das Gehirn umgebenden

Flüssigkeitsmantel des Cavum leptomeningicum und diesen „Nackenblasen" anzunehmen, scheint gegeben, da eine anderweitige Herkunft des Blaseninhaltes nicht vorstellbar ist. Immerhin muß dieser Flüssigkeitsaustritt früh, d. h. vor der Verknöcherung des Hinterhauptsbein erfolgt sein. Da dieselbe lückenlos und vollständig stattgefunden hat, läßt sich auch die Stelle des Austritts nicht lokalisieren.

Ähnliche Nackenblasen beobachtete *Bonnevie* bei Embryonen der sogenannten Little- und Baggschen Blasenmäuse, wo sie im Alter von 11–12 Tagen auftreten, sich entlang der Oberfläche ausbreiten und schließlich zu vererbbaren Extremitäten- und Augenanomalien Anlaß geben. Der Erscheinung liegt eine vermutlich durch Röntgenschädigung entstandene, recessive Mutation zu Grunde. Nach der Ansicht von *Bonnevie* stammt die Blasenflüssigkeit aus dem vierten Ventrikel des embryonalen Gehirns und wird durch eine temporäre, zwischen Plica chorioidea und Kleinhirnplatte gelegene Öffnung, das Foramen anterius, ausgeschieden. Gestützt auf weitere, eigene Untersuchungen beim Menschen und bei der Ratte, auf die Arbeiten von *Weeds* bei Schweineembryonen, von *Keegan* beim Hühnchen, betrachtet nun *Bonnevie* die Existenz dieses Foramen anterius mit Ausnahme der niederen Wirbeltiere als normalen Befund. Es diene in einem bestimmten Zeitabschnitt der Entwicklung zur Regulierung des Gehirndruckes durch den Austritt von Cerebrospinalflüssigkeit. Die „primäre" Wirksamkeit des Hauptgens beziehe sich nur auf die Quantität des unter die Haut ausgeschiedenen Liquors.

An der Tatsache der beschriebenen Nackenblasen bei den Mäusen *Bonnevies* kann nicht gerüttelt werden; die Existenz des Foramens aber verlangt eine nähere Prüfung. Herr Prof. *E. Ludwig* lehnte in einer mündlichen Besprechung die Möglichkeit einer solchen Öffnung entschieden ab. Die grundlegenden Untersuchungen von *F. Hochstetter* über die Entwicklungsgeschichte des Rautenhirns, wo nirgends eine solche Öffnung erwähnt wird, werden von *Bonnevie* nicht einmal zitiert.

Weitere Vergleichsmöglichkeiten mit den Little- und Baggschen Blasenmäusen bot unser Fall nicht. Das „Pterygium colli" ist charakteristisch für den Status *Bonnevie-Ulrich*, der nach *Rossi* und *Howald* ein fakultativ dominantes Erbleiden darstellt.

Schluß.

Die das Hauptsächliche zusammenfassende, kurze Diagnose unseres Falles lautet: Defekt der rechten Umbilikal- und teilweise auch Supraumbilikalregion; Persistenz des physiologischen Nabelschnurbruches; Kombination von hyperplastischer Chondrodysplasie mit Osteogenesis imperfecta; Hydrocephalus externus mit Pterygium colli.

Von *H. R. Schinz* stammt der Satz: „Je exakter ein monogenes System untersucht wird, um so regelmäßiger stellen wir polyphaene Effekte fest". Ein Beispiel dafür bieten die Untersuchungen *K. H. Bauers* bei Osteogenesis imperfecta. In unserem Fall erweisen

sich diese „Effekte" als eine Schädigung des mittleren Keimblattes, vorwiegend aber des Mesenchyms. Durch die Tatsache der Chondrodystrophie und der Osteogenesis imperfecta wird eine Keimschädigung und als deren Folge eine polyphaene Genwirkung oder eher eine Kombinationswirkung mehrerer Gene wahrscheinlich gemacht.

Zusammenfassung.

1. Schilderung einer Mißbildung, bei welcher

a) Defekt der rechten Umbilikal- und Supraumbilikalregion, Persistenz des physiologischen Nabelschnurbruches;
b) Kombination von hyperplastischer Chondrodysplasie mit Osteogenesis imperfecta und
c) Hydrocephalus externus mit Pterygium colli gefunden wurden.

2. Es wird dargetan, daß sich alle diese scheinbar verschiedenartigsten Veränderungen als eine Schädigung des mittleren Keimblattes erweisen und

3. nicht mechanisch, sondern keimbedingt (Polyphaenie) sind.

Summary.

1. Description of a malformation which shows:

a) Defect of the right unbilical and supraumbilical areas with persistance of a physiological umbilical hernia;
b) A combination of hyperplastic chondrodysplasia with osteogenesis imperfecta;
c) Hydrocephalus externus with pterygium colli.

2. It is shown that all these apparently diverse deviations are the result of a single defect of the middle germ layer and

3. That they are plaenotypical multiple germ effect and not diets mechanical factors.

Résumé.

1. Description d'une malformation qui comprend:

a) une aplasie de la région ombilicale et supraombilicale du côté droit, une persistance de la hernie ombilicale physiologique;
b) une association de chondrodysplasie hyperplasique avec une osteogenesis imperfecta;
c) une hydrocéphalie interne avec pterygium colli.

2. L'auteur démontre que toutes ces modifications, à première vue disparates, peuvent s'expliquer par un trouble intervenu dans le feuillet moyen.

3. Ces malformations ne sont pas d'ordre mécanique, mais elles dépendent de troubles germinaux.

LITERATUR

Ahlfeld, F.: Die Mißbildungen des Menschen. 1880. – *Apert, E.:* La presse médicale. 1928, Nr. 51, 805. – *Bauer, K. H.:* Zeitschr. f. Chir. *154*, 166, 1920; ibid. *160*, 289, 1920. – *Bauer, K. H., E. Hanhart, J. Lange* und *G. Just:* Handbuch der Erbbiologie des Menschen. Berlin 1940. – *Broman, I.:* Die Entwicklung des Menschen vor der Geburt. München 1927. – *Clausen, R.:* Ein Fall von Bauch-, Blasen-, Darm-, Genitalspalte mit Myelocystocele. Med. Diss. Zürich 1943. – *Denks, G.:* Zeitschr. f. Chir. *118*, 302, 1912. – *Glanzmann, E.:* Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 46, 1122, 1936, – *Gruber, G. B.:* Nachrichten aus d. Biologie. *2*, 135, 1936. – *Grünwald, P.:* Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathologie. *97*, 417, 1936. – *Hamilton, W. J.:* Human Embryology. Cambridge 1946. – *Hart, C.:* Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. *59*, 207, 1914- – *Hochstetter, F.:* Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. 1919. – *Jeckeln, E.:* Virchows Arch. *280*, 351, 1931. – *Kardamatis, C.:* Virchows Arch. *212*, 436, 1913. – *Reimann, H.:* Ein Fall von Bauchblasendarmspalte mit spezieller Berücksichtigung der formalen Genese. Med. Diss. Zürich 1942- – *Rossi, E.:* Helv. Paed. Acta *2*, 134, 1945; ibid. *2*, 98, 1947. – *Schinz, H. R.:* Arch. d. Julius Klaus-Stiftung f. Vererbungsforschung. *16*, 645, 1941. – *Schwalbe, E.:* Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1909. – *Sternberg, H., G. Politzer:* Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. *88*, 150, 1932. – *Zimpelmann, W.:* Über einen Fall von foetaler Bauchspalte. Med. Diss. Heidelberg 1932.

Eingegangen 16. Juli 1947.